

# 人の健康と活性酸素

杉 田 収

新潟県立看護短期大学

## Human Health and Active Oxygen

Osamu SUGITA

Niigata College of Nursing

**Summary** Aerobic organisms had their birth on the earth two thousand five hundred million years ago. They produced the oxygen that is a by-product of photosynthesis. One part of the oxygen changed to form active oxygen, which is deeply involved in human health and disease. The active oxygen included superoxide, single oxygen, hydroxyl radical, hydrogen peroxide, ozone and lipid peroxide.

Vitamin C, vitamin E, carotenoids, and polyphenols that are taken in from foods are antioxidants. Superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase also are antioxidants and are enzymes produced in the living body.

Some methods of measuring antioxidant activity are known. The cumene hydroperoxide/hemoglobin · methylene blue (CHP/Hb · MB) technique is one of these methods, and was developed by authors.

In order to maintain health, risk factors of life-style related diseases, such as high levels of cholesterol, smoking and hypertension, should be avoided. These are related with oxidized LDL and nitrogen monoxide which are one kind of active oxygen. Furthermore, antioxidants should be consumed consciously from foods and beverages, and it is also important to maintain a high level of antioxidant enzyme activity by taking moderate exercise.

**要 約** 地球上に好氣的生物が 25 億年前に誕生し、光合成で生じる廃棄物としての酸素が生成され、その一部が活性酸素となった。活性酸素は人の健康や様々な病気と深く関係している。活性酸素にはスーパーオキシド、一重項酸素、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、オゾン、過酸化脂質などが含まれる。

食物から摂取するビタミンC、E、カロチノイド、ポリフェノール類などは、これらの活性酸素を消去する抗酸化物質である。また生体が産生する酵素でスーパーオキシドデイズムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼも抗酸化物質である。

抗酸化能の測定法はいくつか知られているが、筆者らが開発したクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法もその一つである。

健康を維持するためには高コレステロール、喫煙、高血圧などの生活習慣病の危険因子を避ける事が重要である。これらはいずれも活性酸素の一種である酸化LDLや一酸化窒素と関係している。また健康を維持するためには良質な蛋白や抗酸化物質を有する緑黄色野菜、お茶などの摂取で体内の抗酸化物質を維持すること、さらに適度な運動で抗酸化酵素の高いレベルを維持する事が重要である。

**Key words** 人 (human) 健康 (health) 活性酸素 (active oxygen)

抗酸化能 (antioxidant activity) 生活習慣病 (life-style related diseases)

## はじめに

我国の死因別死亡率の第1位は悪性新生物であり、第2位、第3位は心疾患、脳血管疾患と続く<sup>1)</sup>。心疾患と脳血管疾患は共に共通な血管障害によるものであり、両者を合わせると血管障害は悪性新生物を追い抜いて第1位になる。そのため平成12年の厚生白書でも、血管障害に関連する生活習慣病対策の推進、たばこ対策の推進等を掲げ対策に乗出している<sup>2)</sup>。生活習慣病は複数の遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用によりもたらされる。生活習慣病と遺伝子との関連は近年急速に解析が進んでいる<sup>3)</sup>。一方環境要因でのその危険因子として、高コレステロール、喫煙、高血圧があげられることは、多くの調査で確認されている<sup>4,5)</sup>。高コレステロール及び喫煙と虚血性心疾患との関連性は酸化低比重リポ蛋白(酸化LDL)を介して解析は進んでいる<sup>6,7)</sup>。また高血圧と一酸化窒素との関係も明らかにされ始めた<sup>8)</sup>。さらに悪性新生物の発症原因は遺伝子の変化と言われる<sup>9)</sup>が、その変化は遺伝子が活性酸素で損傷されることから始まる<sup>10)</sup>。ここでは生活習慣病を始め、様々な疾病と活性酸素との関係を証明或いは説明している諸論文を紹介する。

活性酸素は酸素が活性化された状態のもので、生体にとっては毒物である。酸素があれば必ず活性酸素が発生するので、地球上のほとんどの生物は、活性酸素を無毒化する様々な防御機能を作りながら進化してきた。この酸素の歴史と活性酸素の種類、活性酸素の発生について始めに述べた。次に活性酸素を消去する物質或いは活性酸素の発生を防ぐ物質(抗酸化物質)と、それらの抗酸化物質の持つ抗酸化能の測定技術を述べ、活性酸素からその発症が説明できるいくつかの疾病を取り上げた。そして最後に、これらの疾病を回避し健康な日常生活を送るためのいくつかの提案を行った。

## 1、酸素の歴史と活性酸素

地球の誕生は46億年前、生命の誕生は40億年前、嫌気的生物は30億年前に誕生したと言われる。遅れて好気的生物は25億年前に光合成の開始と共に誕生したと考えられている<sup>11)</sup>。藍藻に代表される好気的生物は排泄物である酸素を産生しながら生活圏を広げてきた。一方嫌気的生物は酸素の3~10%の割合で形成される活性酸素の毒性<sup>12)</sup>で絶滅、或いはその数を激減させた。現在でも嫌気性細菌は存在してい

るが、酸素の存在でまったく生育できない種類から、空気が多少存在しても生育できるものまで様々である。嫌気性細菌が空気の下で生育できないのは、太古の昔も今も活性酸素の毒性によるものである。

人体は細胞から成るが、1個の肝細胞には数千個のミトコンドリアと呼ばれる小器官が存在する。ミトコンドリアでは我々が呼吸で取り込むほとんどの酸素を消費して、生体に必要な高エネルギー物質のATP(アデノシン三リン酸)を産生している。この細胞中のミトコンドリアは嫌気的生物と好気的生物とが攻め合っていた太古の時代に、嫌気的生物に好気的生物のミトコンドリアが入り込み、共生生活を始めたことに由来すると考えられている。酸素を利用するミトコンドリアでは常に活性酸素が発生し、その毒性を消去するシステムを働かせながら生きてきた。ミトコンドリアは現代の高等動物すべてに存在している。

## 2、活性酸素の性質と種類<sup>13)</sup>

活性酸素は電子を奪うこと(酸化すること)で蛋白質、細胞膜、遺伝子を損傷する。オキシフル(過酸化水素)は活性酸素であり、その殺菌力は消毒薬として日常的に利用されている。また生体中では食細胞と称されるマクロファージや好中球は体内に侵入した細菌や異物を活性酸素で殺菌・除去している。

活性酸素の種類にはスーパーオキシドラジカル( $O_2 \cdot^-$ )<sup>14)</sup>、一重項酸素( $^1O_2$ )<sup>15)</sup>、ヒドロキシラジカル( $\cdot OH$ )<sup>16)</sup>、過酸過水素( $H_2O_2$ )<sup>17)</sup>、オゾン( $O_3$ )<sup>18)</sup>、過酸化脂質( $LOO\cdot$ )<sup>19)</sup>、二酸化窒素( $NO_2$ )、一酸化窒素( $NO$ )、次亜塩素酸( $HOCl$ )などがある。これらは活性酸素種と呼ばれる。スーパーオキシドラジカルの反応性は比較的穏やかであるが多量に発生すると考えられている。ヒドロキシラジカルはもっとも反応性が高く、強い酸化力を有する。一重項酸素の酸化力はヒドロキシラジカルに次ぐものと考えられている。スーパーオキシドラジカルは50ミリ秒で消滅するが、充分脱水した有機溶媒中では長く、5分から60分の寿命である。ヒドロキシラジカルの平均寿命は20ナノ秒で極めて短命である。一重項酸素が自発的に消去する寿命は2マイクロ秒、過酸過水素は他の活性酸素とは異なり、非常に安定でカタラーゼやペルオキシダーゼによる反応以外では消滅しない<sup>20)</sup>。短い寿命の活性酸素であっても、活性酸素によって電子を奪われた分子は近くの電子

を奪うので、ちょうど水紋が広がるように、その影響が広がっていくと考えられている。

近年老人ホーム等ではオゾン発生器を設置して、それら施設の独特の臭いを消去している場合が見られる。その施設を見学した経験では、確かにその効果は明らかであった。オゾンは活性酸素であるので、ある一定濃度以上は有害である。そこでどの施設も基準濃度以下で使用しているが、二酸化イオウ ( $\text{SO}_2$ ) や二酸化窒素 ( $\text{NO}_2$ ) との組み合わせで、特にオゾンの有害性が増すと言われるので、十分な注意をもって使用されねばならない<sup>18)</sup>。

過酸化脂質は主に不飽和脂肪酸の二重結合が酸化したもので、油が酸敗した状態である。油で揚げた菓子類も、長時間空気中の酸素に曝されると過酸化脂質になる。生体を構成する細胞の膜は脂質から構成されているので、紫外線などによって脂質膜は簡単に過酸化される<sup>21)</sup>。

自動車の排ガスによる二酸化窒素に接触した植物は葉の脱色、枯死などの障害を受ける<sup>22)</sup>。ラットを用いた実験では二酸化窒素に接触した肺で比較的初期に脂質の過酸化が生じると言われている<sup>23)</sup>。一方一酸化窒素も活性酸素種の一つと言われるが、内皮細胞由来血管弛緩因子として、血管の拡張、血流の維持に重要な働きも果たしている<sup>24)</sup>。

手術室の消毒やトイレの掃除に用いられる次亜塩素酸も活性酸素の仲間である。この次亜塩素酸は生体中でも産生され、食細胞による殺菌を行っている。好中球はミエロパーオキシダーゼと言う酵素を大量に保持しているが、この酵素は過酸化水素と塩素によって次亜塩素酸を生成し強力な殺菌作用を発現させている<sup>25)</sup>。

### 3、活性酸素の発生

#### 1) 生体外からの活性酸素

我々人間を始め、全ての生命体はその防御システムがなければ紫外線による活性酸素で殺傷される。可視光や紫外光を吸収する物質（増感物質：葉緑体の1つであるポルフィリン類など）と酸素の存在下で活性酸素が生成される。多くは一重項酸素であるが増感物質によってはスーパーオキシドラジカル、ヒドロキシラジカル、過酸過水素が生成する<sup>26)</sup>。医療機関では必要な場所に紫外線発生装置の殺菌灯が取り付けられ、日常的に殺菌作業が行われている。また新生児黄疸ではビリルビンの減少を目的にした

光療法が行われるが、光照射で発生する一重項酸素によるビリルビン破壊である。

放射線 (X線、 $\gamma$ 線) によっても活性酸素が産生される。放射線が吸収されると主に水分子のイオン化が起こり、生じたイオン (陽イオン) は次ぎの反応でヒドロキシラジカルを生じる<sup>27)</sup>。生体にX線や $\gamma$ 線を照射するとこの反応が生じている。ラジウムの放射線を発見したキュリー婦人は後年白血病で亡くなった。放射線は広島、長崎の被爆患者で白血病やその他の癌の原因になっている。1999年9月30日茨城県東海村で発生した臨界事故で、被爆者の一人は事故後211日後に亡くなられた。事故直後は元気でおられたが、DNAが損傷を受けているので、組織が再生されず時間の経過と共に障害が進んだ。放射線療法による癌治療も、発生した活性酸素を遺伝子に直接作用させ、或いは細胞膜に変化を与えて癌細胞に障害を及ぼすことを目的にしている。

可視光線、紫外線、X線、 $\gamma$ 線はいずれも電磁波である。テレビや電子レンジなど身近な電気器具類からも電磁波 (エネルギーの弱い長い波長の電波) が出ている。最近急速に普及している携帯電話からも電磁波は出ている。飛行中や電車内での携帯電話の使用禁止はその事を示している。携帯電話からの電磁波は微弱であろうが、それによっても生体に活性酸素が発生していることは容易に予想される。それが脳に極めて近い状態で使用される点に問題がある。しかし携帯電話の有害性を示す明確な研究報告はまだない。

除草剤のパラコートは雑草の光合成機構を利用して発生する活性酸素を活用している。パラコートを散布された雑草は、光が充分であれば数時間で変色し、1~2日で枯死する。類縁物にジクワットがある。葉に散布されたパラコートの作用は、陽光下で雑草が産生した電子を1個受け取り、自らがパラコートラジカルに還元され、酸素に電子を渡して、パラコートに戻る。電子を受け取った酸素はスーパーオキシドラジカルになって葉緑体などを攻撃して枯死に至らしめる<sup>28)</sup>。

タバコの煙のタールには約4,000種類の化合物が含まれ、その中の約40種類が発癌物質で、代表例がベンゾピレンである<sup>29)</sup>。活性酸素種としてはタバコの煙に二酸化窒素と過酸化水素が含まれている<sup>30)</sup>。食品添加物はWHO (世界保健機関) とFAO (国連食糧農業機構) が1962年から合同で食品企画計画を

始め、添加物はその中に入れられ、安全性を主体としてA1, A2, B, Cの分類リストが作成された<sup>31)</sup>。しかし亜硝酸ナトリウムなどは我が国では規制されているが、米国では規制されていないなどの統一がとれていない。発癌物質と言われるN-ニトロソ化合物の前駆体物質である亜硝酸ナトリウムはハム、ソーセージの発色剤に使用されているので、その摂取量には注意が必要と言われる<sup>32)</sup>。

このように様々な原因で産生される活性酸素によって、我々の臓器や組織（実際は蛋白質や膜脂質、遺伝子）が傷つけられ、様々な疾病の原因になっている。

## 2) 生体内で産生される活性酸素

ミトコンドリアでは常に活性酸素が発生しているが、特に過激な運動時には多量の酸素の吸入に伴って、多量の活性酸素が産生されるものと考えられる。ミトコンドリアの呼吸鎖の数個所でスーパーオキシドが発生し、それが過酸化水素になると言われる<sup>33)</sup>。

また前述のとおり、食細胞（マクロファージや好中球など）の活動時には多量の活性酸素が産生されている。切り傷・擦り傷で外部から細菌（バクテリア）が体内に侵入すると、食細胞の細胞膜で包み込み、スーパーオキシド、過酸化水素、次亜塩素酸で殺菌する。細菌などに感染して生じる膿汁は好中球が菌を貪食した結果である<sup>34)</sup>。

心臓手術や臓器移植では一時的に血流を止めるが、手術が終わって再び血液が環流された時（再環流時）に多量の活性酸素が発生することが1970年代に判明した。再環流時にATPと好中球から多量の活性酸素が発生し組織を損傷すると考えられている<sup>35)</sup>。過激な運動も「虚血—再環流」に近い状態と言われる。運動中の肝臓は虚血状態である。米国のJ・フィックスが36才でジョギングを提唱し、世界的なジョギングブームを巻き起こしたが、52才でジョギング中に突然死(1990年)したことから、運動の危険な一面が認識されるようになった。さらに強いストレスを受けて緊張したり、神経が高ぶったりしても同じ現象が生じ、多量の活性酸素で組織が損傷される<sup>36)</sup>。

## 4、抗酸化物質（活性酸素を消去する物質又は活性酸素の発生を防ぐ物質）

### 1) 食物中の抗酸化物質

ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB群、カロチノイド（ $\beta$ -カロチン等）やポリフェノール類（カテキン、ケルセチン、レスベラトロール、ルチン等）は活性酸素を消去する作用を有する<sup>37)</sup>。従ってこれらを含む食品である果物、ナッツ類、大豆類、緑黄色野菜から抗酸化物質を摂取することができる。また飲み物の緑茶、ほうじ茶、紅茶、ウーロン茶などもポリフェノール類を含むために我々には欠かせないものである<sup>38)</sup>。図1にお茶類の抗酸化能を示した。後述するクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法による著者らの測定データである。抗酸化能は試料1.0ml当たりが還元したクメンヒドロペルオキシドの量で示されている。図1の「藁掛け玉しぶき」は100g当たりの価格が800円であるが、150円の「五月晴」より抗酸化能は低い。「藁掛け玉しぶき」はお茶の木の葉に藁を掛け、直射日光を避けたことで、紫外線に対する低い防御体制で生育できたことを意味すると考えられた。さらにワインにも抗酸化能が認められる<sup>39)</sup>。赤ワインに含まれるポリフェノール類が明らかにされ<sup>40)</sup>、さらに実際に飲んでその効果を実証した報告がなされて<sup>41)</sup>わが国に赤ワインブームが到来した。お茶と同様に著者らが開発した新しい抗酸化能の測定法でも、

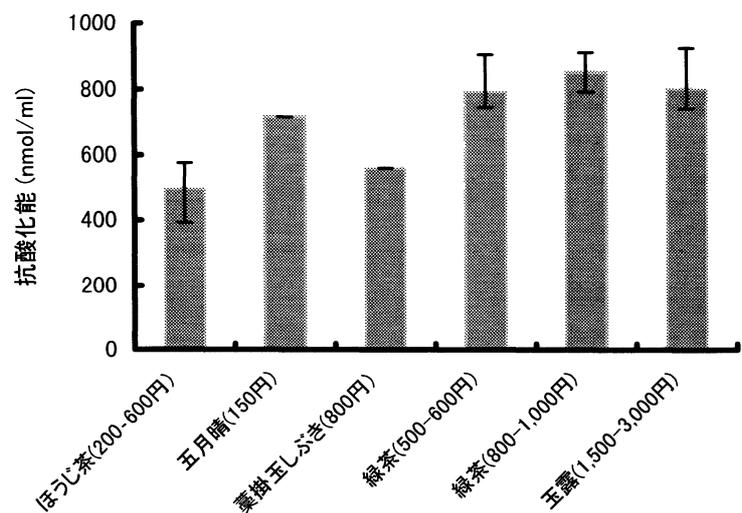


図1 お茶類の抗酸化能

ほうじ茶は3種類、他の緑茶類は17種類使用し、それらの買値(円)でまとめた。お茶の葉2gに沸騰水100mlを加え、1分間放置した後、20秒かけて容器に注ぎ試料とした。棒グラフのヒゲは各群の最小値と最大値を示した。

表1 ワインの抗酸化能

産地	赤ワイン(nmol/ml)		白ワイン(nmol/ml)	
国産(新発田市)	Tainai Wine	5,730	Tinai Wine	4,900
国産(上越市)	岩の原ワイン菊水印	8,900	岩の原ワイン菊水印	7,000
国産(巻町)	CAVE D'OCCI MAKI	7,300	CAVE D'OCCI MAKI	10,400
イタリア	CHIANTI RUFFINO	6,870	FALESCO	7,930
カリフォルニア	PETERSON	8,370	SANFORD CHARDONNAY	4,900
フランス	SORDEAUX SUPERIEUR	8,930	BORDEAUX BLANC	7,200
南アフリカ	-----		Capelands	10,500
平均	7,683		7,547	

すべてのワインは蒸留水で10倍希釈して測定した。測定法はクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法である。

ワインの高い抗酸化能は証明された<sup>42)</sup>。表1にそのデータを示した。赤ワインと白ワインは共に、お茶より一けた高い抗酸化能を有していた。また赤ワインの高い抗酸化能が話題になったが、白ワインの抗酸化能もほぼ同等であることを、表1のデータは示している。

これらの抗酸化物質は水溶性と脂溶性の二つに大きく分類される。ビタミンC(別名はアスコルビン酸)は水溶性の代表的な抗酸化物質である。一方ビタミンE(別名は $\alpha$ -トコフェロール)は脂溶性の代表的な抗酸化物質である。細胞の外側や細胞質、ミトコンドリア内の水領域で生ずる活性酸素はビタミンCが働き、細胞膜や核膜などの脂質領域ではビタミンEが働く。ビタミンEが活性酸素を無毒化して、自身は抗酸化能力を失っても、近くのビタミンCによって再び抗酸化能を得るといふ補い合いが見られる<sup>43,44)</sup>。

2) 体内で合成される蛋白(酵素)と低分子量物質

我々は活性酸素を無毒化する物質を食物や飲み物で摂取すると共に、体内で抗酸化物質を産生している。スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼの3種類である。これらは蛋白質の酵素と呼ばれる一群である。SODはスーパーオキシドラジカルを過酸化水素に変える。またカタラーゼは過酸化水素を水と酸素に変え、グルタチオンペルオキシダーゼは、過酸化脂質を無毒化する。これらの酵素は必要に応じて体内で合成されているが、適度な持続的な運動と良質な蛋白質摂取で、高いレベルの酵素活性を維持できるも

のと考えられている。過度な運動を急に行うと、産生される活性酸素の消去が間に合わずに組織の損傷が生じるものと考えられる。自衛隊特殊部隊の過酷な特殊訓練では、SOD活性が訓練終了後に遅れて上昇したと言う報告がある<sup>45)</sup>。

さらに蛋白質(セルロプラスミン、トランスフェリン、アルブミン)、ビリルビン、尿酸、グルタチオンにも抗酸化能が認められている<sup>46)</sup>。

5、抗酸化能の測定法

Stocks J(英国)らの方法は、酸化されやすい牛の脳を用いた方法である。牛の脳にヒト血清を加え、どの程度牛脳の酸化を抑えたかで、加えた血清が有した抗酸化能を知ろうとしたものである。1974年の報告で抗酸化能の最初の測定法であった<sup>47)</sup>。一方、著者らの方法は牛脳の代わりに、クメンの過酸化物質であるクメンヒドロペルオキシド(CHP)を使用し、この過酸化物質が加えた血清や抗酸化物質でどの程度還元されたかで、抗酸化能を知ろうとしたものである<sup>48,49)</sup>。用いたクメンの過酸化物質の名前からクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法と命名されている。図2に著者らの新しい抗酸化能測定法の原理を示し、さらに図3にはその測定法でのビタミンCの濃度と抗酸化能との関係を示した。抗酸化能の測定法には、他にWayner DDM<sup>50)</sup>、Nakamura K<sup>51)</sup>、DeLange RJ<sup>52)</sup>、Arshod MAQ<sup>53)</sup>、Miller NJ<sup>54)</sup>、Whitehead TP<sup>55)</sup>の方法が報告されている。

